

variant III - one-week triple therapy (33 patients) with the same preparations and in the same doses, except for omeprazole which was used in a double dose. A variant IV - one-week therapy (36 patients): rabeprazole 20 mg, clarithromycin 500 mg and amoxicillin 1 g twice daily. Variant V - one-week therapy (20 patients): amoxicillin 1000 mg b.d., furazolidone 200 mg b.d. and bismuth subcitrate 240 mg b.d.. A variant VI - one-week quadruple therapy (26 patients): omeprazole 20 mg b.d., amoxicillin 1000 mg b.d., furazolidone 200 mg b.d. and bismuth subcitrate 240 mg b.d.. A variant VII - quadruple therapy (36 patients) omeprazole 20 mg b.d., amoxicillin 1000 mg b.d., furazolidone 200 mg b.d. and bismuth subcitrate 240 mg b.d. for 14 days.

Frequency of the side effects was approximately similar in the different variants of the treatment and consists from 30,8% till 51,6%. The most often adverse effects were light nausea (5,6–16,7%), dry mouth (6,2–16,7%) and bitter taste (12,5–22,6%). These disturbances did not need in a stop of treatment and passed, as a rule, during 2–3 days. Nine patients or 4,2% of all treated patients have stop the eradication treatment in result of adverse effects.

\*\*\*\*\*

**Л.В.Половинкин**

## **ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРПЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ БЕЛЫХ КРЫС**

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены», г.Минск

*В статье представлены результаты экспериментальных исследований токсикокинетики различных групп терпеновых соединений (канифоли, спирты, углеводороды). Показано, что "шоковыми" органами по отношению к "витальному" красителю при однократном введении в желудок белых крыс модифицированной моноэтаноламином талловой канифоли в дозе 2500 мг/кг являются печень, сердце и селезенка, а при аналогичном воздействии витерола (доза 1450 мг/кг) - легкие. В условиях однократного внутрижелудочного воздействия в дозах,*

*кратных 1/5 ЛД<sub>50</sub>, ортоментановые углеводороды (о-цимол, о-1,4-ментадиен, о-1-ментена) обладают высокой степенью тропности к жировой ткани, печени и мозгу белых крыс, выраженность которой зависит от количества двойных связей изучаемых ортоментановых углеводородов и их токсичности. При внутривенном введении белым крысам о-1,4-ментадиен в четыре раза быстрее элиминирует из крови, чем о-1-ментен, а уровень их сравнительной биодоступности для тканей составляет 1:1. Для токсикокинетики о-1-ментена и о-1,4-ментадиена в организме белых крыс характерно их быстрое поступление в кровь, мозг и печень, депонирование в относительно инертной биологической ткани (жировой клетчатке), более выраженной у о-1-ментена и постепенная детоксикация в гепатопортальной системе.*

## **ВВЕДЕНИЕ**

Терпеновые соединения являются биологически активными, технологичными композициями, что предопределяет их повсеместное использование в сельском хозяйстве в качестве средств защиты растений, стимуляторов роста, дезинфектантов, компонентов лекарственных средств и пр. [9,10]. Широкое применение терпеновых соединений обуславливает целесообразность изучения их токсикокинетических закономерностей при поступлении в организм с целью последующей разработки профилактических мероприятий.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

С использованием метода "витального" окрашивания [4] определена способность тканей различных органов белых крыс (20 шт.), затравленных путем однократного введения в желудок в дозах кратных 1/2 ЛД<sub>50</sub> терпенового спирта "Витерол" (1450,0 мг/кг) и модифициро-

ванной моноэтаноламином талловой канифоли (2500 мг/кг), выделять и поглощать краситель (нейтральный красный).

Изучение токсикокинетических закономерностей проявления токсического действия о-ментановых углеводов проведено на 349 самках белых крыс, массой 250-260 г., в условиях однократного внутрижелудочного и внутривенного их введения в токсических и субтоксических дозах [8] в трех сериях опытов. В первой серии изучали распределение о-цимола, о-1, 4-ментадиена и о-1-ментена в организме белых крыс через 2 часа после однократного внутрижелудочного введения в эквитоксических дозах, равных 1/5 ЛД<sub>50</sub> (о-цимол - 427 мг/кг, о-1,4-ментадиен - 854 мг/кг и о-1-ментен - 1440 мг/кг). Во второй серии проводили исследование кинетики о-1,4-ментадиена и о-1-ментена в крови белых крыс при однократном внутривенном их введении в максимально переносимых дозах (86 и 144 мг/кг соответственно). В третьей серии исследовали кинетику о-1-ментена и о-1,4-ментадиена в крови, мозге, печени и паранефральной жировой клетчатки, а также их экскрецию с мочой при однократном внутрижелудочном введении в дозах, равных 1/10 ЛД<sub>50</sub> (соответственно 720 и 430 мг/кг).

Исходя из условий опыта, в различные сроки после введения о-

ментановых углеводов крыс декапитировали, собирали кровь с гепарином, выделяли мозг, печень, почки и паранефральную жировую клетку, в которых проводили их определение [5].

Для формализации процессов токсикокинетики о-1,4-ментадиена и о-1-ментена при внутрижелудочном введении белым крысам использовали математическую модель, предложенную M.Gibaldi et.al. [12]. Формализация гепатопортальной системы отдельной камерой (№ 2), а также допущение необратимой элиминации препаратов только из неё является вполне оправданным, т.к. выведение гидрированных ортоментановых углеводов в неизменном виде с мочой не обнаружено, т.е. возможные пути очищения организма являются несущественными по сравнению с выделением данных ксенобиотиков в результате метаболических превращений в печени. Расчет токсикокинетических параметров ксенобиотиков на базе указанной многокамерной модели проводили методом последовательного логарифмирования [7], эффект "первичного прохождения" оценивали по Каркищенко Н.Н. и Хоронько В.В. [3], о степени всасывания вещества из ЖКТ судили по формулам, предложенным M.Gibaldi et.al. [12] и Phillips H., Gibaldi M. [13], с применением физиологических параметров белых крыс.

Таблица 1

Показатели накопления и выделения "витального" красителя (в мкг на грамм ткани) через 24 часа после однократного внутрижелудочного введения белым крысам талловой, модифицированной моноэтаноламином канифоли, в дозе 2500 мг/кг, М ± m

Органы	Накопление		Выделение	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Головной мозг	35,3±5,0	27,8±1,9	20,5±3,0	19,8±1,5
Сердце	86,5±8,8	62,8±6,6*	72,5±4,8	43,8±3,7*
Легкие	339,0±56,1	268,5±12,5	271,0±27,3	215,5±12,7
Печень	133,5±13,3	89,5±6,9*	84,5±5,7	59,8±3,4*
Почки	92,3±12,5	64,5±4,9	55,5±2,9	47,0±3,4
Селезёнка	306,5±22,3	226,0±13,5*	254,5±11,9	171,0±9,3*

Примечание: \* - достоверные изменения по сравнению с контролем (P<0,05).

Экспериментальные данные выражали в когерентных единицах СИ и для оценки их достоверности подвергали статистической обработке общепринятыми методами. Различия между сравниваемыми средними считали достоверными при  $p < 0,05$  ( $p < 0,01$ ) [1].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 24 часа после однократного внутрижелудочного введения белым крысам модифицированной моноэтаноламином талловой канифоли в дозе 2500 мг/кг отмечается снижение сорбционной и десорбционной способности тканей сердца,

изменения, по-видимому, следует рассматривать как активизацию адаптационно-приспособительных процессов в организме животных, направленных на нормализацию функционального состояния в указанных органах, в ответ на действие массивных доз вещества.

Шоковым" органом при однократном введении в желудок белых крыс витерола в дозе 1450 мг/кг, оказались легкие, что подтверждается усилением на 45% сорбционной способности легочной ткани у подопытных животных по отношению к нейтральному красному через 24 часа после воздействия (табл. 2).

Таблица 2

Показатели накопления и выделения "витального" красителя (в мкг на грамм ткани) через 24 часа после однократного введения в желудок белых крыс витерола в дозе 1450 мг/кг,  $M \pm m$

Органы	Накопление		Выведение	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Мозг	5,72 $\pm$ 0,38	6,62 $\pm$ 0,79	7,23 $\pm$ 0,92	6,53 $\pm$ 0,84
Печень	19,90 $\pm$ 3,01	11,00 $\pm$ 2,36	16,61 $\pm$ 2,34	16,19 $\pm$ 2,97
Почки	16,33 $\pm$ 2,24	16,54 $\pm$ 1,13	13,46 $\pm$ 2,76	15,70 $\pm$ 1,49
Селезенка	77,23 $\pm$ 8,55	70,58 $\pm$ 9,15	58,33 $\pm$ 7,03	68,37 $\pm$ 7,45
Легкие	62,30 $\pm$ 7,74	95,78 $\pm$ 7,10*	57,40 $\pm$ 5,71	63,23 $\pm$ 5,36
Сердце	24,90 $\pm$ 4,86	30,10 $\pm$ 4,37	29,38 $\pm$ 7,20	30,89 $\pm$ 6,52
Желудок	14,58 $\pm$ 1,92	20,65 $\pm$ 3,74	11,32 $\pm$ 1,47	13,18 $\pm$ 1,19

Примечание: \* - достоверные изменения по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ).

Таблица 3

Содержание ортоментановых углеводов в органах и тканях белых крыс через 2 часа после их однократного введения в желудок в дозах, кратных 1/5 ЛД<sub>50</sub>, ( $M \pm m$ )

Биосубстраты	Содержание ортоментановых углеводов, мкг/г		
	О-цимол	О-1,4-ментадиен	О-1-ментен
Жировая ткань	591,0 $\pm$ 20,0	302,5 $\pm$ 17,7	137,3 $\pm$ 18,4
Печень	79,4 $\pm$ 9,8	92,0 $\pm$ 8,0	79,4 $\pm$ 12,4
Почки	52,3 $\pm$ 2,1	28,0 $\pm$ 3,5	7,0 $\pm$ 4,6
Кровь	18,3 $\pm$ 4,2	30,6 $\pm$ 6,6	14,8 $\pm$ 2,8
Мозг	14,9 $\pm$ 4,1	42,7 $\pm$ 3,4	136,0 $\pm$ 6,8

печени и селезенки по отношению к "витальному" красителю (табл. 1). Данные

Указанное характерно для спиртосодержащих композиций, которые

интенсивно выделяются из организма через органы дыхания с выдыхаемым воздухом.

Судя по результатам исследований, представленным в таблице 3, характер распределения о-цимола, о-1,4-ментадиена и о-1-ментена в организме крыс через 2 часа после однократного введения в желудок в дозах, кратных  $1/5$  ЛД<sub>50</sub>, свидетельствует о том, что они обладают высокой степенью тропности к жировой ткани. Изученные соединения

углеводородов. Очевидна и обратная приведенной закономерность увеличения накопления ксенобиотиков в паранефральной жировой клетчатке, где концентрации о-1-ментена, о-1,4-ментадиена и о-цимола соотносятся как 1 : 2,2 : 4,3, т.е. находятся практически в такой же пропорции, что и уровни их токсичности при внутрижелудочном введении (табл. 4).

Липотропность ароматических углеводородов и их депонирование в

Таблица 4

Зависимость накопления ортоментановых углеводородов в жировой ткани крыс через 2 часа после их однократного введения в желудок в дозах, кратных  $1/5$  ЛД<sub>50</sub>, от химической структуры молекул и уровней токсичности

Наименование ортоментановых углеводородов	Количество двойных связей в молекуле	Уровень токсичности 1/ЛД <sub>50</sub>	Соотношение 1/ЛД <sub>50</sub>	Концентрация углеводородов в жире, мкг/г	Соотношение концентраций
О-цимол	3	0,00047	3,4	591,0±20,0	4,3
О-1,4-ментадиен	2	0,00024	1,7	302,5±17,7	2,2
О-ментен	1	0,00014	1,0	137,3±18,4	1,0

Таблица 5

Показатели токсикокинетики о-1-ментена и о-1,4-ментадиена в крови крыс после их однократного внутривенного введения в дозах соответственно 144 и 86 мг/кг

Наименование показателя	О-1-ментен	О-1,4-ментадиен
Фиктивная концентрация ( $C_0$ при $t = 0$ ), мкг/мл	91,2	190,5
Константа элиминации ( $K_{el}$ ), мин <sup>-1</sup>	0,0578	0,222
Период полувыведения ( $T_{1/2 el}$ ), мин	12,0	3,1
Кажущийся объем распределения в крови ( $V$ ), мл	365,0	90,3
Общий клиренс из крови ( $Cl$ ), мл/мин	21,1	20,04
Площадь, ограниченная прямой концентрации ( $S$ ), мкг (мл.мин)	1580,0	858,3

распределяются в организме следующим образом: о-цимол - жировая ткань>печень>почки>кровь>мозг; о-1-ментен - жировая ткань>мозг>печень>мозг> кровь> почки; о-1,4-ментадиен - жировая ткань>печень>мозг>кровь>почки.

При этом наблюдается четко выраженная тенденция к повышению, в среднем, в три раза концентрации ксенобиотиков в мозге крыс с уменьшением на одну количества двойных связей изучаемых ортоментановых

жировой ткани при различных способах воздействия на животных и человека отмечается многочисленными исследованиями. Так, P.Bonnet et.al. [11] считают, что степень интоксикации организма при воздействии алкилбензолов связана с уровнем накопления их в жировой ткани, что подтверждается и нашими опытами в отношении токсикокинетики о-1,4-ментадиена и о-1-ментена.

При внутривенном введении в максимально переносимых дозах о-1-

ментен (144 мг/кг) и о-1,4-ментадиен (86 мг/кг) быстро элиминируют из крови ( $T_{1/2}$  соответственно составляют 12 и 3,1 минуты). При этом их поведение укладывается в рамки однокамерной модели и описывается моноэкспоненциальными уравнениями:

– для о-1-ментена –  $C(t) = 91,2 \cdot e^{-0,0578 \cdot t}$

– для о-1,4-ментадиена –

$$C(t) = 190,5 \cdot e^{-0,222 \cdot t}$$

Основные токсикокинетические параметры о-1-ментена и о-1,4-ментадиена в крови при их внутривенном введении крысам представлены в таблице 5. Следует отметить, что концентрации ксенобиотиков в крови не соответствуют их количеству, введенному внутривенно крысам. Так, концентрация о-1-ментена и о-1,4-ментадиена соотносятся как 2,09:1,0, а их дозы – 0,6:1,0. При этом о-1,4-ментадиен почти в четыре раза быстрее элиминирует из крови, что можно объяснить значительно большим внутриклеточным проникновением о-1-ментена. Так, кажущийся объем распределения о-1-ментена в крови почти в 35 раз превышает анатомический объем крови у крыс, а о-1,4-ментадиена – в 8,6 раза. Однако, при одинаковом значении общего клиренса о-1-ментен не обладает более выраженной биодоступностью для организма, чем о-1,4-ментадиен. Используя формулу Каркищенко Н.Н. и Хоронько В.В. [3], можно вычислить сравнительную биодоступность ( $E_{бд}$ ) о-1-ментена по сравнению с его менее гидрированным аналогом:

$$E_{бд} = \frac{S_1 D_2}{S_2 D_1}, \text{ где:}$$

$S_1$  и  $S_2$  – площади, ограниченные прямой концентрации о-1-ментена и о-1,4-ментадиена;  $D_1$  и  $D_2$  – введенные дозы.

Таким образом, уровень сравнительной биодоступности о-1-ментена составляет 1:1 по отношению к о-1,4-ментадиену.

В условиях однократного введения в желудок использованная нами модель M.Gibaldi et al. [12] удовлетворительно описывает кинетику о-1-ментена и о-1,4-ментадиена в организме крыс. Оба

препарата быстро всасываются из ЖКТ и через 15-30 минут обнаруживаются во всех исследованных органах и тканях в достаточно больших концентрациях. Фактические уровни содержания о-1-ментена и о-1,4-ментадиена в биосредах позволяют формализовать их поведение в отдельных органах и тканях в рамках однокамерной модели со всасыванием и описать системой двухэкспоненциальных уравнений, которые имеют следующий вид:

– для крови:

$$C(t)_{\text{о-1-ментен}} = 44,7(e^{-0,00963 \cdot t} - e^{-0,033 \cdot t})$$

$$C(t)_{\text{для о-1,4-ментадиена}} = 50,1(e^{-0,0116 \cdot t} - e^{-0,0289 \cdot t})$$

– для мозга:

$$C(t)_{\text{о-1-ментен}} = 50,1(e^{-0,00462 \cdot t} - e^{-0,0385 \cdot t})$$

$$C(t)_{\text{для о-1,4-ментадиена}} = 31,6(e^{-0,0428 \cdot t} - e^{-0,0578 \cdot t})$$

– для жировой ткани:

$$C(t)_{\text{о-1-ментен}} = 871,0(e^{-0,00679 \cdot t} - e^{-0,00361 \cdot t})$$

$$C(t)_{\text{для о-1,4-ментадиена}} = 398,1(e^{-0,00116 \cdot t} - e^{-0,00578 \cdot t})$$

– для печени:

$$C(t)_{\text{о-1-ментен}} = 177,8(e^{-0,0077 \cdot t} - e^{-0,0578 \cdot t})$$

В печени крыс при введении о-1,4-ментадиена обнаруживается практически постоянная концентрация ксенобиотика на уровне 20-40 мкг/г, что не позволяет провести математическую формализацию и анализ его кинетики в данном органе.

Параметры токсикокинетики о-1-ментена и о-1,4-ментадиена приведены в таблице 6.

Сравнительный анализ токсикокинетических характеристик о-ментановых углеводов позволяет констатировать, что количество о-1-ментена, достигшего системного кровотока, составляет 27,7% от общей массы введенного в желудок, а о-1, 4-ментадиена - 39%.

О-1-ментен и о-1,4-ментадиен подвергаются биоразложению, поступая в организм через гепатопортальную и лимфатическую системы, и в течение часа их концентрации в крови, печени и мозге достигают максимальных величин. При этом  $T_{\text{max}}$  о-1-ментена в печени, мозге,

Таблица 6

Показатели хемобиокинетики о-1-ментена и о-1,4-ментадиена в крови крыс после их однократного внутрижелудочного введения в дозах соответственно 720 и 430 мг/кг

Токсикокинетические параметры	Тест-ткани	О-1-ментен	О-1,4-ментадиен
Константа всасывания ( $K_a$ ), мин <sup>-1</sup>	кровь	0,0330	0,0289
	мозг	0,0385	0,0578
	печень	0,0578	-
	жир	0,0036	0,0058
Период полунасыщения ткани ( $T_{1/2 a}$ ), мин	кровь	21,0	24,0
	мозг	18,0	12,0
	печень	12,0	-
	жир	192,0	120,0
Максимальная концентрация препарата в ткани ( $C_{max}$ ), мкг/г	кровь	19,0	16,3
	мозг	33,0	23,8
	печень	113,0	-
	жир	479,6	213,0
Время достижения максимальной концентрации препарата в ткани ( $T_{max}$ ), мин	кровь	52,8	52,8
	мозг	62,5	48,7
	печень	40,3	-
	жир	570,0	348,0
Константа элиминации ( $K_{el}$ ), мин. <sup>-1</sup>	кровь	0,0096	0,0116
	мозг	0,0046	0,0043
	печень	0,0077	-
	жир	0,0068	0,0012
Период полувыведения ( $T_{1/2 el}$ ), мин	кровь	72,0	60,0
	мозг	150,0	162,0
	печень	90,0	-
	жир	1020,0	600,0
Общий клиренс ( $Cl_t$ ), мл/мин	кровь	21,1	11,0
	мозг	7,26	4,15
	печень	7,0	-
	жир	0,00	0,11
Площадь, ограниченная прямой концентрации (S), мкг/(мл.мин)	кровь	3284,7	2585,4
	мозг	9543,0	6838,6
	печень	20022,9	-
	жир	1041500,0	274202,9
Кажущийся объем распределения (V), мл	кровь	2186,1	946,3
	мозг	1569,7	969,0
	печень	910,0	-
	жир	97,9	89,2
Соотношение максимальных концентраций препарата в органах и крови	мозг	1,74	1,46
	печень	5,94	-
	жир	25,20	13,07

крови достигается соответственно через 40,3, 62,5 и 52,8 минут, а в паранефральной клетчатке - 570 мин. Жировая клетчатка значительно медленнее, чем кровь и хорошо васкуляризованные органы, насыщается о-

1-ментеном (период полунасыщения 192 минуты и достаточно длительно освобождается от него (период полувыведения составляет 17 часов). При этом максимальная концентрация препарата в жировой ткани превышает

таковую в крови в 25,2 раза, печени - в 4,24 раза и мозге в 14,4 раза. Токсикокинетические параметры о-1-ментена однозначно свидетельствуют о его выраженной способности к депонированию в жировой ткани и об интенсивном внутриклеточном распределении препарата.

Для о-1,4-ментадиена также характерна высокая степень сродства к жиросодержащим органам и тканям организма. Так,  $T_{\max}$  препарата в богатом липидами мозге крыс в 1,5 раза превышает аналогичный показатель в крови, а в жировой ткани - в 13,1 раза. При внутрижелудочном введении ксенобиотика его элиминация из крови, мозга, печени и паранефральной клетчатки происходит соответственно в течение 6, 12 и 96 часов. Характер указанных процессов свидетельствует о способности изучаемого вещества к депонированию в организме крыс преимущественно в жировой ткани. Кажущийся объем распределения о-1,4-ментадиена значительно превышает таковой внеклеточной жидкости, что свидетельствует об интенсивном внутриклеточном проникновении препарата. В моче крыс о-1-ментен обнаруживается в виде следов (0 - 0,5 мкг/мл), а выделение его с мочой не превышает 2,5 мкг/сутки. О-1,4-ментадиен в моче крыс в нативном виде не обнаружен. Указанное свидетельствует о преимущественно метаболическом пути выделения о-ментановых углеводов из организма.

Результаты проведенных экспериментов позволяют констатировать, что поведение О-1-ментена и о-1,4-ментадиена в организме белых крыс соответствуют хемобиокинетическим закономерностям, присущим липотропным моноциклическим углеводам и может быть формализовано в рамках математической модели кинетики ксенобиотиков в гепатопортальной системе. Более длительное депонирование о-1-ментена в относительно инертной биологической ткани - жировой клетчатке, по-видимому, и объясняет его менее выраженные токсические свойства.

Выявленные закономерности отображают и количественно иллюстрируют один из фундаментальных механизмов защиты организма от химических воздействий - токсикокинетический механизм адаптации [2, 6], который, в частности, предусматривает захват ксенобиотиков в пассивные депо и относительную детоксикацию организма.

## ВЫВОДЫ

1. "Шоковыми" органами по отношению к "витальному" красителю при однократном введении в желудок белых крыс модифицированной моноэтаноламином талловой канифоли в дозе 2500 мг/кг являются печень, сердце и селезенка, а при аналогичном воздействии витерола (доза 1450 мг/кг) - легкие.
2. В условиях однократного внутрижелудочного воздействия в дозах, кратных  $1/5$   $LD_{50}$ , ортоментановые углеводороды (о-цимол, о-1,4-ментадиен, о-1-ментена) обладают высокой степенью тропности к жировой ткани, печени и мозгу белых крыс. При этом концентрация ксенобиотиков в мозге крыс возрастает в три раза с уменьшением на одну количества двойных связей изучаемых ортоментановых углеводов, а их токсичность прямо пропорциональна степени накопления в паранефральной жировой клетчатке.
3. При внутривенном введении белым крысам о-1,4-ментадиен в четыре раза быстрее элиминирует из крови, чем о-1-ментен, а уровень их сравнительной биодоступности для тканей составляет 1:1.
4. Для токсикокинетики о-1-ментена и о-1,4-ментадиена в организме белых крыс характерно их быстрое поступление в кровь, мозг и печень, депонирование в относительно инертной биологической ткани (жировой клетчатке), более выраженной у о-1-ментена и постепенная детоксикация в гепатопортальной системе. Экскреция указанных ксенобиотиков в неизмененном виде из организма с мочой и через желудочно-кишечный тракт практически отсутствует, что свидетельствует о преимущественно

метаболическом пути выделения ортоментановых углеводородов из организма.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.- Рига: Изд-во АН ЛатССР, 1963.- 115 с.

2. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия.- М.: Медицина, 1986.- 280 с.

3. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В. Основы клинической фармакологии: Фармакокинетика.- Ростов-на-Дону, 1981.- 124 с.

4. Копаев А.И. Об использовании метода "витального" окрашивания тканей при нормировании загрязнений атмосферного воздуха// Гигиена и санитария.- 1965. - № 12. - С. 54-57.

5. Перцовский А.Л., Стельмах В.А. Хроматографическое определение ортоментановых углеводородов в биологических средах// Фармакология и токсикология. - 1985.- № 1. - С. 55-56.

6. Саноцкий И.В. Актуальные вопросы теории безопасных уровней химических воздействий// Гигиена труда и проф.заболевания.- 1987.- № 8.- С. 1-4.

7. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика.- М.: Медицина, 1980.- 267 с.

8. Стельмах В.А. Сравнительная оценка токсичности и опасности ортоментановых углеводородов// Гигиена труда.- 1985.- № 12.- С.- 26-29.

9. Стимулятор роста растений/ Базыльчик В.В., Смирнов П.С., Федоров П.И. и др.// Открытия и изобретения.- 1981.- № 13.- А.с. 818584 СССР.

10. Стимулятор роста хмеля/ Базыльчик В.В., Федоров П.И., Анисимов В.В. и др.// Открытия и изобретения.- 1982.- № 39.- А.с. 967447 СССР.

11. Bonnef P., Raoult G., Gradiski D. Concentrations lethales<sub>50</sub> des principaux hydrocarbures aromatiques// Arch. Malad. prof.- 1979.- V. 40.- № 8-9.- P. 805-810.

12. Gibaldi M., Bayes R., Feldman S. Influence of First-Pass Effect on Evalability

of Drugs on Oral Administration// J.Pharm. Sci. - 1971.- V. 60.- № 9.- P. 1338-1440.

13. Phillips H., Gibaldi M. Influence of First-Pass Effect on the Systemic and Abalality of Propoxyphene// J.Clin. Pharmacol. - 1972.- № 11-12.- P. 449-452.

### SUMMARY

Polovinkin L.V.

#### TOXICOKINETICS LAWS OF ALLOCATION TERPENIC BONDS IN THE ORGANISM OF WHITE RATS

In article results of experimental researches toxicokinetics various bunches of terpenic bonds (are submitted to common resin, spirits, hydrocarbons). It is shown, that "shock" members in relation to a "vital" stain at single-pass introduction in a stomach of white rats of the tall common resin modified by monocolamine in a dose of 2500 mg/kg are a liver, a heart and a lien, and at similar influence viterol (a dose of 1450 mg/kg) - mild. In conditions of single-pass intragastric influence in doses, aliquot 1/5 LD<sub>50</sub>, orthomentane hydrocarbons (o-cymene, o-1,4-menthadiene, o-1-menthene) tissues, a liver and a brain of white rats which expressiveness depends on amount of olefinic linkages investigated orthomentane hydrocarbons and their toxicity have a high degree of tropism to fatty. At intravenous introduction to white rats o-1,4- menthadiene is twice faster eliminated from a blood than o-1-menthene, and the level of their comparative bioavailability for tissues compounds 1:1. For toxicokinetics o-1-menthene and o-1,4- menthadiene in an organism of white rats typically their fast entering in a blood, a brain and a liver, a deposition in rather inert biological tissue (fatty tissue) more expressed at o-1- menthene and gradual detoxification in hepatportal system.

\*\*\*\*\*